

Het hibernerend hart

Citation for published version (APA):

Borgers, M. (1993). *Het hibernerend hart: Rust Roest*. Janssen Research Foundation.
<https://doi.org/10.26481/spe.19931008mb>

Document status and date:

Published: 08/10/1993

DOI:

[10.26481/spe.19931008mb](https://doi.org/10.26481/spe.19931008mb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

WGA 098



Universiteitsbibliotheek

De uitleentermijn verstrijkt op:

22 OKT 1998

Rijksuniversiteit Limburg
Postbus 616
6200 MD Maastricht

Gelieve deze publicatie tijdig te
retourneren of (telefonisch) verlen-
ging van de uitleentermijn aan te
vragen.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK RU LIMBURG



0306 2799

Het hibernerend hart

Rust Roest

MG
VAC
007

Rede

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van
Bijzonder Hoogleraar Cardiovasculaire Celbiologie
aan de Rijksuniversiteit Limburg
op 8 oktober 1993

door

Dr. Marcel Borgers

Janssen Research Foundation

Omslagontwerp : Inge Borgers

ppw 1111010754

universiteitsbibliotheek
Rijksuniversiteit Limburg

Mijnheer de Rector Magnificus,

Leden van het College van Bestuur en van het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde van de Rijksuniversiteit Limburg,

Leden van de Directie van Janssen Research Foundation,

Dames en heren collega's, familieleden en vrienden,

Zeer gewaardeerde toehoorders

Naast de vraag rond de betekenis van de titel van deze rede, kan ik me voorstellen dat er wel enkele randvragen bij u opkomen over de oprichting en invulling van de bijzondere leerstoel cardiovasculaire celbiologie. Eén van die vragen zou kunnen zijn: "Hoe komt het dat iemand uit het bedrijfsleven, met het aureool van "toegepast onderzoeker", aangezocht wordt om aan deze universiteit "fundamenteel onderzoek" te verrichten? Ik kan u daarop geen pasklaar antwoord geven — ik kan u alleen maar zeggen dat die vraag niet wordt gesteld in het huis waar ik vandaan kom. Daar wordt namelijk geen onderscheid gemaakt tussen fundamenteel en toegepast onderzoek. Volgens Dr. Paul Janssen bestaan er maar twee soorten onderzoek: goed en slecht. Uiteraard mag er volgens hem maar één soort toegelaten, c.q. gehonoreerd worden. In die zienswijze wordt hij trouwens bijgetreden door W. Von Braun, die daarover het volgende zei: "Basic research is what I do when I don't know what I am doing." Welke stempel men het ook moge geven, mijn onderzoek hier in Maastricht mag dus maar tot die ene soort behoren. Bij het feit dat deze leerstoel toegekend is aan een niet-Nederlander, zal men in het Europese Maastricht wellicht veel minder lang stilstaan.

Belangrijker dan het "wie" of "waarom" is het "wat": wat zal in het vakgebied Cardiovasculaire Celbiologie aan bod komen? Om dat te verduidelijken wil ik, vooraleer met het thema van deze rede aan te vangen, ter introductie enkele woorden wijden aan de algemene opdracht die aan deze bijzondere leerstoel verbonden is. U zult vlug merken dat de opdracht te maken heeft met morfologische aspecten van hart- en vaatziekten, want mijn verhaal zal doorspekt zijn van beelden. Ik heb het zelfs niet kunnen nalaten in het boekje dat deze rede samenvat enkele elektronenmicroscopische plaatjes op te nemen. Het moge u dan ook niet verbazen dat ik als morfoloog in hart en nieren de oude Chinese spreuk "Een beeld zegt meer dan 10.000 woorden" ten volle onderschrijf en als mijn lijfspreuk heb geadopteerd. Anders uitgedrukt, wat niet in beeld gebracht kan worden, versta ik niet zo best — soms twijfel ik wel aan het bestaan ervan.

In 1890 schreef Goethe "Man erblickt nur was man schon weiß und versteht." In die woorden ligt naar mijn mening de ware uitdaging voor de creatieve, innovatieve morfoloog vervat, namelijk het "nieuwe" in een beeld opsporen en het dwarsverband leggen met de onderliggende fysiologie of pathofysiologie. Met andere woorden: de uitdaging voor de morfoloog bestaat erin de woorden van Goethe te ontkrachten.

De enorme vooruitgang in het laatste decennium op het gebied van de "ver-beeld-ing" van relevante biologische substructuren en moleculen heeft de waarde van de morfologie sterk verhoogd en haar als volwaardige partner in het celbiologisch onderzoek doen accepteren. De tijd waarin morfologie werd bekeken als verluchtende of louter illustratieve discipline, is definitief voorbij. De vaak gehoorde kritische bedenking t.o.v. morfologie uit het biochemisch-analytische kamp, met name dat het gekozen plaatje altijd "moeders mooiste" is en niet noodzakelijk representatief is voor het beschreven fenomeen, is niet langer aanvaardbaar, toch niet voor de morfoloog die zich een volwaardig wetenschapper wenst te noemen. Ik wil het niet nalaten hier even de al te beginselvaste biochemisch georiënteerde wetenschapper op de korrel te nemen. Wanneer die zijn denkwijze duidelijk wil maken, grijpt hij naar een potlood, construeert een schets van een cel (meestal een rechthoek) en begint dan ongebreideld ornamenten aan te brengen zoals bindingsplaatsen, kanalen, poortjes en vooral vele pijltjes. Tot hertoe juich ik dat toe, omdat een schets uitstekend geschikt is om met behulp van weliswaar primitieve morfologie achter de waarheid te komen. Maar al te vaak wordt die voorstelling als de enige echte waarheid aanzien, zonder dat er een sterke submicroscopische onderbouw aanwezig is. De schets verzeilt in tekstboeken en wordt dogma voor ten minste 20 jaar. En dan ben ik als morfoloog minder gelukkig.

Hiermee zou ik deze zeer persoonlijke randbemerking willen afronden. Ik zou immers nog graag enkele collega's biochemici overhouden die samen met mij de geplande onderzoeksopdrachten in het kader van hart- en vaatziekten met succes willen voortzetten.

Ischemisch hartlijden

Onder de hart- en vaatziekten nemen de kransslagaderaandoeningen (atherosclerose, trombose en spasmen) een belangrijke plaats in; zij worden aanzien als de rechtstreekse oorzaak van ischemisch hartlijden. Naar schatting 50% van de kransslagaderpatiënten vertoont een ernstige angina pectoris of hartinsufficiëntie tengevolge van een myocardinfarct. Hoewel ischemisch hartlijden zich in de meeste westerse landen niet echt meer uitbreidt, blijft het veruit de belangrijkste doodsoorzaak. In de oosterse landen daarentegen — en vooral in landen zoals China — vertoont de incidentie van hart- en vaatziekten een duidelijk opwaartse tendens, als gevolg van de veranderende leefgewoonten.

Hoewel in de afgelopen decennia veel onderzoek verricht is naar de belangrijkste oorzaken van hart- en vaatziekten, zijn de inzichten in die aandoeningen beperkt. Dat geldt met name voor het ontstaan en de vroege ontwikkeling van atherosclerose. Het is duidelijk dat er een verband bestaat tussen enerzijds hart- en vaatziekten en anderzijds preëxistente aandoeningen, zoals hypertensie en diabetes en riskante leefgewoonten. De mechanismen die aan die relatie ten grondslag liggen, zijn echter minder duidelijk.

In het traditionele denkpatroon leidt de afsluiting van een kransslagader tot angina pectoris of een hartinfarct, mede afhankelijk van de ernst van de afsluiting en de mate van ontwikkeling van collaterale circulatie.

Ritmestoornissen zijn een gevreesde complicatie bij ischemisch hartlijden. Zowat 90% van de patiënten met een hartinfarct ontwikkelt potentieel zware ritmestoornissen, terwijl naar schatting meer dan 40% van de dodelijke ongevallen het gevolg is van ventrikelfibrilleren. Hoewel onze kennis over de aard en het mechanisme van ritmestoornissen bij ischemisch hartlijden groeit, blijft het belangrijk onze inzichten te vergroten om de behandeling en preventie van die ritmestoornissen langs medicamenteuze weg te kunnen verbeteren.

De behandeling van ischemisch hartlijden beweegt zich voornamelijk op het symptomatische vlak, zowel heelkundig als medicamenteus. Intensief onderzoek naar de medicamenteuze behandelingsmogelijkheden verdient de voorkeur, omdat met goede geneesmiddelen in een relatief vroege fase van het lijden ingegrepen zou kunnen worden. Bovendien kan in een laat stadium van het lijden, wanneer om technisch-operatieve redenen de arteriële afsluiting of vernauwing niet meer op te heffen is, alleen nog verlichting gebracht worden met geneesmiddelen.

In het laatste decennium is in dat traditionele denkpatroon een duidelijke kentering waar te nemen, mede dank zij de beschikbaarheid van nieuwe meetmethoden voor het bepalen van de functie, structuur en het metabolisme van de hartspier enerzijds, en de ontwikkeling van nieuwe interventiemethoden anderzijds. Nochtans blijven de lacunes in onze kennis van de biochemische veranderingen die de hartspier ondergaat ten gevolge van afsluiting of vermindering van de arteriële bloedtoevoer veelvuldig en groot. Om een steeds betere behandeling van de onderliggende hartkwaal te kunnen garanderen, zouden die gaten dan ook dringend opgevuld moeten worden.

Het is ook die behoefte die ons bij het onderzoeksproject brengt dat momenteel loopt binnen het Instituut voor Hart- en Vaatziekten van Maastricht, in samenwerking met de Janssen Research Foundation uit Beerse, mijn thuishaven, de Katholieke Universiteit van Leuven en de Université Catholique de Louvain.

Een nieuw concept: het hibernerend hart

Een leek uitleggen wat een hibernerend hart precies inhoudt, is geen sinecure. Het hoeft dan ook geen verwondering te wekken dat het Shahbudin Rahimtoola, de geestelijke vader van het concept, verscheidene jaren heeft gekost om zijn collega's cardiologen duidelijk te maken wat hij er juist mee bedoelde. De eenvoudige tweeledigheid die het denken rond hartischemie bepaalde — ischemie van korte duur, leidend tot angina pectoris, en ischemie van lange duur, resulterend in myocardinfarct — is vandaag de dag duidelijk voorbijgestreefd. In het laatste decennium zijn nieuwe paradigmata van ischemische hartziekten beschreven. Daartoe behoren het "stunned" myocard, "preconditioned" myocard en "hibernating" myocard (Heusch, 1992). Alhoewel zij het traditionele denken over myocardischemie verruimen, is de kennis van die verschijnselen vrij oppervlakkig. Het blijft overigens de vraag in hoeverre die concepten elkaar overlappen en of hun namen de lading wel dekken. Vooral met betrekking tot het hibernerend myocard is de twijfel groot.

Tot in 1975 was de algemeen geldende idee dat een aanhoudend slechte wandbeweging van de linkerventrikel bij rust een zeker gevolg was van een infarct, dus te wijten aan de aanwezigheid van "dood" weefsel. De kentering in dat "bewezen" feit kwam nadat meerdere onderzoeksgroepen, met als koploper Rahimtoola in de VS, een verklaring zochten voor de verbeterde

wandbeweging van de slechte linkerventrikel na coronaire-bypasschirurgie. De verklaring voor die observatie kwam enkele jaren later en luidde als volgt: bij een aanzienlijk gedeelte van de ischemische hartpatiënten — vooral bij personen met een zekere graad van collaterale circulatie — wekt een chronische onderperfusie van het myocard een defensieve respons op, waarbij de hartspier haar contractiekracht aanpast aan de aangeboden bloedtoevoer, c.q. energievoorziening. Eenvoudig uitgedrukt: “weinig bloed, weinig werk”. De terminologie die aanvankelijk voor die aanpassing gebruikt werd, was “frozen state”, “twilight”, ofwel “hibernating” myocard. Er werd niet alleen aangenomen dat dat fenomeen bij veel patiënten voorkwam, maar tevens van zeer lange duur (jaren) kon zijn.

Toen in 1984 Rahimtoola het concept van hibernerend myocard boven de doopvont hield, omschreef hij dat als volgt : “Hibernerend myocard is een toestand van een dysfunctioneel linkerventrikel, als reactie op een sterk verminderde hartspierdoorbloeding. De dysfunctie komt neer op een verminderde tot afwezige contractie in het slecht doorbloede deel van de hartspier.” (Rahimtoola, 1985). Alhoewel de onderliggende structuur van die slecht werkende spier nauwelijks gedocumenteerd was, nam Rahimtoola aan dat die spier minimaal of niet beschadigd kon zijn. De reden daarvoor was dat na revascularisatie (door coronaire-bypasschirurgie) de contractiekracht van de spier verbeterde. De hoofdkarakteristieken die aan hibernerend myocard toegeschreven werden, zijn dus 1) slechte wandbeweging (verminderde contractiekracht) 2) chronisch verminderde bloedvoorziening, 3) leefbaar myocardweefsel (afwezigheid van infarct) en 4) normalisering van de wandbeweging na herstel van de bloedtoevoer.

In zijn in 1989 gepubliceerde overzichtsartikel beschrijft Rahimtoola dat een hibernerend myocard frequent aangetoond werd bij verschillende klinische syndromen zoals instabiele angina, chronisch stabiele angina, na een myocardinfalet en bij bepaalde toestanden van hartfalen en cardiomyopathie.

Consequenties en implicaties van het nieuwe concept

Het is duidelijk dat het nieuwe concept niet alleen een interessante theorie is, maar potentieel brede praktische consequenties heeft, vooral in de context van de progressie van hartfalen. De meest significante en mogelijk belangrijkste implicatie is dat het concept suggereert dat hartfalen bij patiënten zonder myocardinfalet reversibel kan zijn. Anderzijds is het zeer goed denkbaar dat

hibernerend (levend) weefsel voorkomt naast geïnfarcteerd (dood) weefsel, wat het herstel van functie na coronaire-bypasschirurgie bij een infarctpatiënt kan verklaren. Vooraleer het concept op zijn volle waarde te kunnen inschatten, zal op de volgende gebieden nog hard gewerkt moeten worden om te komen tot:

- 1) een betere, betrouwbare en beter betaalbare methode om hibernerend myocard te diagnostiseren;
- 2) een duidelijker beeld van de structuur en/of structurele remodelling van de hartspeer in hibernerende toestand. De molecuulair-biologische benadering van het hibernerend myocard is tot op de dag van vandaag nog volledig braakliggend terrein;
- 3) de uitwerking van een betere strategie voor de behandeling van het hibernerend myocard.

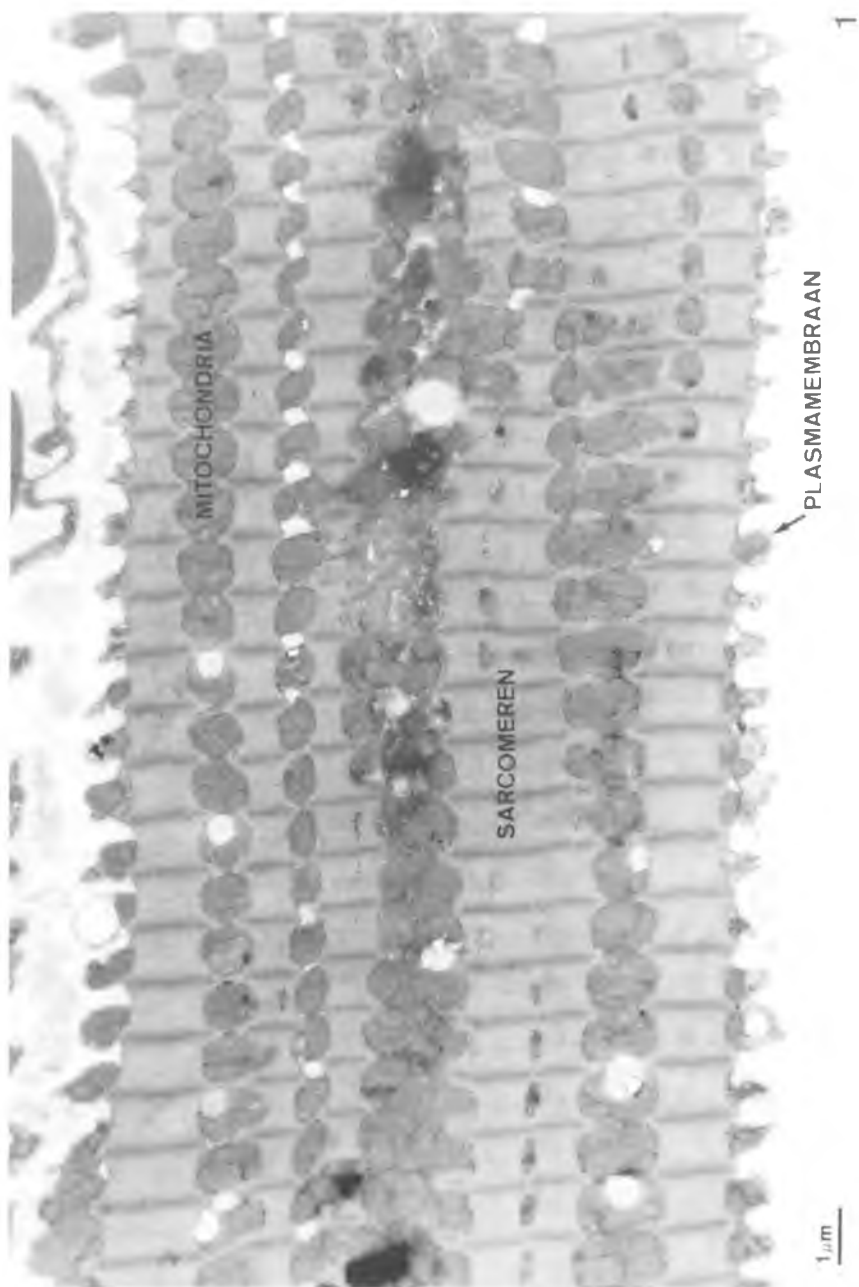
Diagnose van het hibernerend myocard

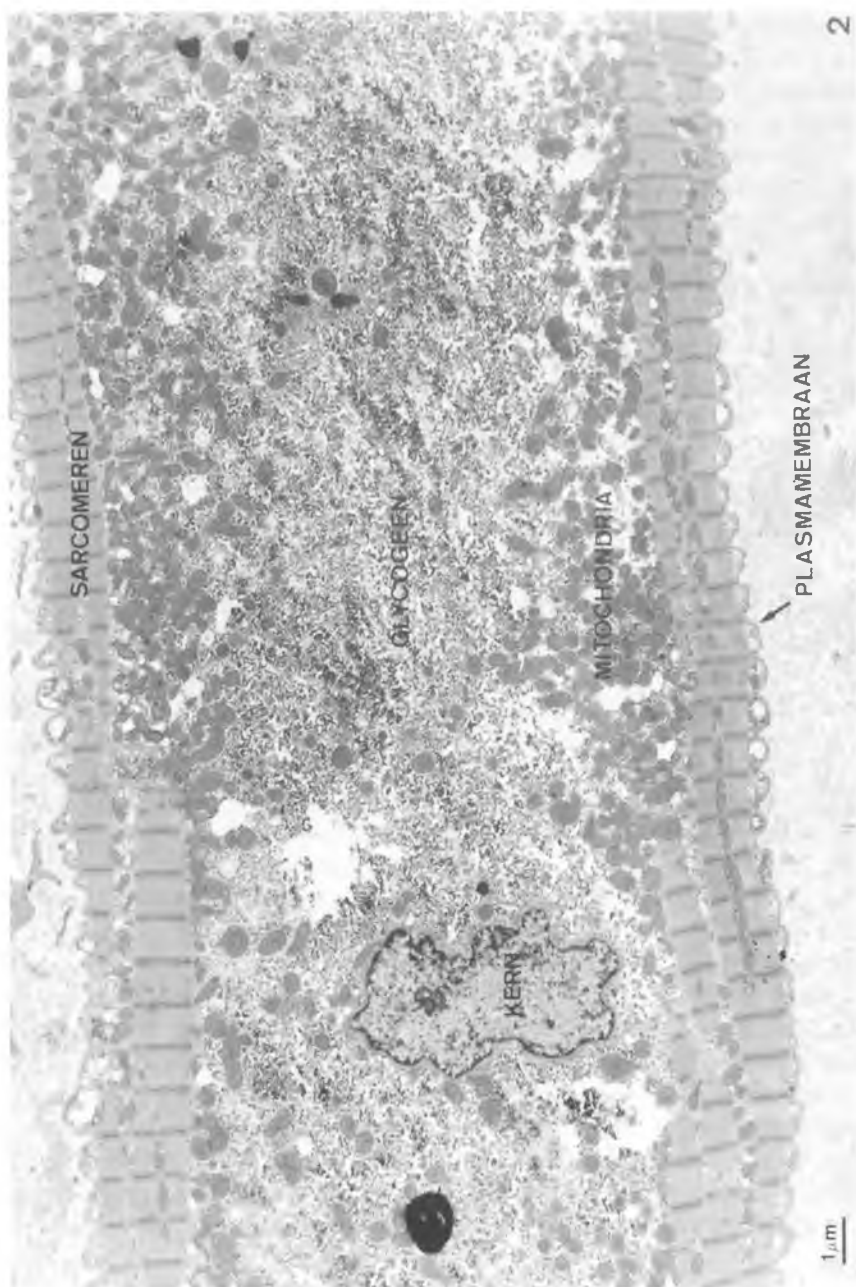
De diagnoseproblematiek draait in hoofdzaak rond de vraag of de dysfunctie in de beweging van het betrokken hartspeersegment (hypokinetisch, akinetisch of dyskinetisch) te wijten is aan de aanwezigheid van dood weefsel (als gevolg van een infarct) of aan niet-functionerende, maar leefbare cellen in dat segment. Er bestaan verschillende methoden om het probleem te benaderen, maar alle lijden aan dezelfde euvels, met name te onnauwkeurig en/of te duur. De combinatie van het meten van de wandbeweging met ventriculografie, regionale doorbloeding met de opname van radioactief ammonium, en het lokale metabolisme met de opname van radioactief fluorodeoxyglucose (beide laatste metingen worden uitgevoerd met behulp van Positron Emission Tomography (PET)), is één van de meest geavanceerde technieken om hibernerend myocard op te sporen (Tillisch *et al.* 1986). Het slecht samentrekkende deel van het myocard wordt als hibernerend bestempeld, wanneer er een ogenschijnlijke tegenstrijdigheid (mismatch) bestaat tussen de doorbloeding en het metabolisme. Wanneer een slecht doorbloed gebied (lage ammoniumopname) een normaal tot supranormaal metabolisme vertoont (hoge glucose-opname), wijst dat erop dat het onderliggende weefsel leefbaar, c.q. hibernerend is. Een slecht doorbloed gebied dat geen of weinig glucose opneemt, is naar alle waarschijnlijkheid dood weefsel als gevolg van een infarct. De échte diagnostische problemen inherent aan PET zijn de zeer beperkte beschikbaarheid van die apparatuur en de bijhorende hoge kosten. Nederland

beschikt momenteel over zegge en schrijve één toestel, België over acht. Naast PET worden enkele andere methodes naar voor geschoven als waardevol alternatief. Tot deze behoren het meten van de regionale distributie van technetium-99 sestamibi in de hartspier en de opname van thallium bij inspanning. De predictieve waarde van de bovenvermelde diagnostische tests ligt tussen 75 en 85% (Rahimtoola, 1989; Schelbert, 1991).

Structuur van het hibernerend myocard

De histologie van de onderliggende myocardstructuur bij hibernatie is nog niet uitvoerig beschreven. De beschikbare studies zijn fragmentarisch, louter kwalitatief en berusten hoofdzakelijk op lichtmicroscopie. De reden daarvoor is te zoeken in het feit dat het niet eenvoudig is om humaan hartweefsel van hibernerende segmenten in voldoende mate te vergaren voor histologisch onderzoek. Onlangs hebben wij, in samenwerking met onderzoeksgroepen van de Katholieke Universiteit van Leuven en de Université Catholique de Louvain, een inventariserend onderzoek afgerond over de histologie van het hibernerend myocard. Dat onderzoek, verricht op biopsmateriaal afkomstig van 150 patiënten tijdens coronaire-bypasschirurgie, heeft aangetoond dat bij een aanzienlijk deel der patiënten het hibernerend myocard bestaat uit myocardcellen die zeer sterk veranderd zijn qua structuur, alhoewel ze niet van degeneratieve aard zijn. Die veranderingen worden geïllustreerd in de bijgevoegde figuur. Terwijl de normale hartspiercel gekenmerkt wordt door regelmatig gerangschikt contractiel materiaal (sarcomeren), dat de cel volledig opvult (figuur A), is in een cel uit het hibernerend myocard dat contractiele materiaal gedeeltelijk of geheel verdwenen en vervangen door glycogeen (figuur B). Meerdere observaties tonen aan dat die cellen een fenotypische verandering hebben ondergaan, die wijst in de richting van dedifferentiatie, of een teruggaan naar een vroeger stadium van ontwikkeling. Die veranderingen zijn, naast de depletie van het contractiel materiaal en de stapeling van glycogeen, terug te brengen tot het voorkomen van grote kernen met een typisch willekeurige distributie van chromatine, een toename van ruw endoplasmatisch reticulum, de afbouw van georganiseerd sarcoplasmatisch reticulum, en een virtuele afwezigheid van T-tubulaire instulpingen van de celmembraan. Die celveranderingen gaan gepaard met een toename van de extracellulaire ruimte, waardoor de myocardcellen minder geordend met elkaar in verbinding staan. In hoeverre die toename van bindweefsel, met als hoofdcomponent collageen, mede verantwoordelijk is voor de slechte





samentrekking van de hartspier, is nog niet uitgemaakt. Er blijkt trouwens een rechtstreeks (en mogelijk causaal) verband te bestaan tussen het aantal hibernerende cellen en de hibernatiegraad enerzijds, en de toename van bindweefsel anderzijds. Na een kwantitatieve evaluatie blijkt er eveneens een directe correlatie te bestaan tussen de slechte samentrekking van de hartspier en de aanwezigheid van de bovenvermelde cellulaire en extracellulaire afwijkingen (Flameng *et al.*, 1984). Die structuurafwijkingen variëren (uiteraard) van patiënt tot patiënt en hebben betrekking op 10 tot 99% van de totale celpopulatie.

De hibernerende cel: een fenomeen van dedifferentiatie?

Dat is in elk geval het soort vraag waarvoor elke toegewijde celbioloog figuurlijk smelt !

Nu vaststaat dat er wel degelijk iets aan de hand is met de morfologische structuur van het hibernerend myocard — met duidelijke verschillen tegenover een normale hartspeer, “stunned” myocard en infarctweefsel — rijst de vraag om welk type verandering het hier dan gaat.

De belangrijkste observatie die tot die vraag aanleiding geeft, heeft te maken met de afwezigheid van normale hoeveelheden contractiel materiaal in anders gezond lijkende cellen. Aangezien andere ultrastructurele kenmerken evenzeer wijzen op de mogelijkheid dat de cellen van een hibernerend segment een vorm van dedifferentiatie hebben ondergaan, dient dat ook grondig gesubstantieerd te worden door een celbiologische karakterisatie met behulp van differentiatieparameters. Die benadering vormt dan ook de kern van het onderzoek dat in de Vakgroep Moleculaire Celbiologie & Genetica hier in Maastricht verricht wordt. Om de hypothese van dedifferentiatie te ondersteunen, ligt het voor de hand de expressie van een reeks moleculaire differentiatie markers binnen die cellen te onderzoeken. Markers voor de verschillende differentiestadia van de myocarde cel omvatten de expressie en organisatiepatronen van contractiele en cytoskeleteiwitten, die met behulp van immunocytochemische technieken worden aangetoond. Wat de eiwitten van het contractiele apparaat betreft, gaat het o.a. om verschillende typen van myosine, actine, α -actinine, nebuline, troponine, tropomyosine en titine. Spectrine, tubuline, ankyrine, vinkuline en desmine zijn typische componenten (eiwitten) van het cytoskelet en membraangebonden structuren. Die markers zijn speciaal gekozen, omdat de tot nu toe geobserveerde

ultrastructurele veranderingen in hoofdzaak componenten van het contractiele apparaat, het cytoskelet en de celmembraan betreffen. De volgorde van expressie en organisatiepatronen zoals die gezien wordt tijdens de normale embryonale differentiatieprocessen kan met behulp van antilichamen tegen die eiwitten vrij nauwkeurig onderzocht worden. Zo kan een aantal typische stappen onderscheiden worden die bij de opbouw van een spiercel van belang zijn. Door het onderzoek naar de expressie, organisatie en lokalisatie van differentiatiemerkers kan uitgemaakt worden tot welke fase van het differentiatieproces hibernerende cellen behoren.

Immunohistochemische studies verricht in embryonale stadia van hartontwikkeling hebben ons inzicht in de expressievolgorde van specifieke en functioneel belangrijke componenten in die cel in de laatste jaren sterk doen toenemen. Met name de bouwstenen van het contractiele apparaat — verschillende vormen van actine, myosine, tropomyosine, en titine — de eiwitten die voor de interactie van dat apparaat voor de membraan verantwoordelijk zijn, en cytoskeletaire eiwitten zoals desmine, vormen uitstekende merkers voor de verschillende stadia van functionele differentiatie (Borisov, 1991). Zo bleek uit studies, uitgevoerd in de Vakgroep Moleculaire Celbiologie & Genetica, naar de ontwikkeling van de hartspier bij de muis, rat en het konijn dat titine één van de eerste indicatoren voor de aanleg van het hart vormt. Dat eiwit is in de allervroegste stadia van ontwikkeling georganiseerd in aggregaten. Na de inductie van de desmine-expressie gaat het over in een filamenteuze vorm en in latere stadia accumuleert het in een dwarsgestreepte organisatie. Samen met de expressie en organisatie van andere structurele eiwitten, zoals het recent in de Vakgroep Moleculaire Celbiologie ontdekte carnitine, kan zo een sequentie van de verschillende stadia van hartspierceldifferentiatie worden opgesteld.

Rust Roest

Zoals hierboven reeds werd uiteengezet, gaat bij een belangrijk deel der patiënten met chronisch hibernerend myocard een verbeterde bloedtoevoer na coronaire- bypasschirurgie of dotteren gepaard met een verbeterde werking. Bij sommigen gebeurt dat vlug na de klinische ingreep (na enkele uren tot enkele dagen) — in dat geval spreekt men van acute hibernatie. Anderen herstellen langzaam (na enkele weken) tot zeer langzaam (na enkele maanden

tot een jaar); dan spreekt men van chronische hibernatie. Die sterke variatie hangt, zoals hoger beschreven, mogelijk samen met de structurele verandering in de hartspier vóór de klinische ingreep.

Een belangrijke vraag die we tot hiertoe niet hebben gesteld, is de volgende: "Wat gebeurt er met het hibernerend myocard als de bloedtoevoer niet wordt hersteld?"

Alhoewel ik ten volle besef dat die vraag zeer moeilijk te beantwoorden is, wil ik me toch even op het speculatieve vlak bewegen en het gezegde "rust roest" hierbij betrekken. Die uitspraak slaat zowel op de patiënt als op het fenomeen zelf. De patiënt kan door goed geplande training zijn collaterale bloedvoorziening zodanig verbeteren dat de hibernatie daardoor wijkt of minstens stabiel blijft en de periode van hibernatie verlengd wordt. Rust is dus niet aan te raden. Wat het fenomeen zelf betreft, is het antwoord naar alle waarschijnlijkheid dat — zonder enige interventie — het myocard degenerereert en finaal infarceert. Die visie berust op de observatie dat de zuurstofvoorziening door de tijd heen niet spontaan verbetert. Er is integendeel een verdere afname te verwachten, zodat er voor de hibernerende cellen te weinig zuurstof is om in rusttoestand te overleven. Met als gevolg dat het "point of no return" bereikt wordt. De cellen sterven af en de daardoor vrijgekomen ruimte wordt opgevuld door bindweefsel.

Niet alleen worden de degenererende hibernerende cellen opgeruimd, maar andere voorheen gezonde cellen komen in een hibernerende toestand terecht. Het rechtstreekse gevolg daarvan is dat er dagelijks kleine hoeveelheden cellen afsterven — in tegenstelling tot een acuut infarct, waarbij een massa cellen ineens afsterft. Deze situatie kan het dus het best worden vergeleken met het chronisch ontstaan van een infarct. Zonder behandeling zal de steeds slechter functionerende hartspier daardoor in een fase van irreversibel falen komen, waarbij harttransplantatie als enige mogelijke uitweg overblijft. Omdat de weg naar het ultieme falen van de hartspier (m.a.w. het roestproces) lang is, blijft er gelukkig voldoende tijd over voor interventie. De enige weg om dat roestproces te stoppen, is het chronische zuurstoftekort te verhelpen. Dat kan gebeuren door het zuurstofaanbod te verhogen (langs fysieke of medicamenteuze weg), of door het zuurstofverbruik medicamenteus te reduceren.

Alhoewel tot op heden geen farmaca beschreven werden die de hibernerende toestand blijvend kunnen corrigeren, is het zeer wel mogelijk dat sommige de hibernatie gunstig kunnen beïnvloeden. Een optimale behandeling zou

kunnen bestaan uit een combinatie van vaatverwijding, zuurstofsparing en cytoprotectie. Tot die groep zouden theoretisch de nieuwste generatie cardioselectieve beta-blockers van het type nebivolol behoren.

Uitdagingen voor verder onderzoek

Naarmate bepaalde aspecten van hibernatie in het voorbije decennium beter onderkend werden — zoals de heterogeniteit in de functionele respons na revascularisatie en de variabiliteit in structurele adaptatie bij chronische hibernatie — kwamen nieuwe en belangrijke vragen naar boven die een uitdaging betekenen voor het onderzoek in het komende decennium. Een aantal van die vragen is van fundamentele aard:

- *Is hibernatie een gevolg van aanhoudende chronische ischemie of van korte periodes van ischemie, waarbij de perioden van gereduceerde functie elkaar overlappen?*

Onderzoekers van de UCL (Vanoverschelde *et al.*, 1993) hebben aangetoond dat in collateraal afhankelijke segmenten met een chronisch verminderde wandbeweging niet noodzakelijk een continu verminderde bloedtoevoer gemeten wordt. Die gebieden vertoonden ultrastructurele celadaptaties die gelijk zijn aan de klassieke hibernerende gebieden. De UCL-wetenschappers stellen daarom dat de verminderde wandbeweging en de onderliggende structuurveranderingen het gevolg kunnen zijn van opeenvolgende korte periodes van ischemie, in tegenstelling tot chronische hypoperfusie, en dat die evenzeer de doorbloedings-, metabole, en morfologische correlaten zijn van een hibernerend myocard.

- *Wat is de rol van de toename van extracellulair materiaal in de dysfunctie van het myocard?*

De mogelijkheid dient onderzocht te worden of de extracellulaire matrix al dan niet de determinerende factor is voor het uiteindelijke falen van de hartspier.

- *Is er een directe relatie tussen de verhoogde glucose-extractie (zoals vastgesteld met PET) en de glycogeenopstapeling in de hibernerende cellen?*

Die vraag kan alleen maar uitgediept worden via een vergelijkend onderzoek op proefdieren, met een kwantitatieve bepaling van de glucose-extractie en

glycogeenstapeling en de topografische distributie van radioactief gemerkt glucose.

- *Kan een gedifferentieerde cel redifferentiëren?*

Dat is meteen de hamvraag van deze studie. Enkel wanneer we over een relevant diermodel beschikken, kan aan een antwoord gewerkt worden.

- *Welke rol heeft de moleculaire biologie in de karakterisatie van het hibernerend myocard?*

De mogelijkheden van de moderne biologische technieken dienen aangegrepen te worden om tot een "fine-tuning" van het fenomeen hibernatie te komen. Wellicht kan men via transgene technieken de synthese reactiveren van de componenten die mogelijk onderdrukt zijn tijdens het proces van hibernatie, en zo de functionele organisatie van de slecht samentrekkende hartspier herstellen. Uiteraard moeten we eerst leren gaan, vooraleer te willen lopen. Met andere woorden: eerst kijken en inventariseren wat er misloopt en dan trachten in te grijpen.

Samenvatting

De naam hibernerend myocard wordt gegeven aan een slecht bewegend deel (hypokinetisch, akinetisch of dyskinetisch segment genoemd) van de hartspier zonder dat er aanwijzingen zijn voor een infarct. Tot hiertoe zijn de biochemische, structurele, en moleculaire celbiologische achtergronden van dat fenomeen nog onvoldoende bekend. Het wordt nog complexer als men ziet dat het herstel van de bloedtoevoer nu eens met een vlugge, dan weer met een langzame functieverbetering gepaard gaat. Recent onderzoek op bipten verkregen tijdens coronaire-bypasschirurgie toonde aan dat het slecht functionerende deel van de hartspier bestaat uit cellen met een sterk veranderde structuur. Die veranderingen wijzen niet in de richting van degeneratie van hartspiercellen, maar doen eerder denken aan een teruggang naar vroegere stadia in de spierontwikkeling (dedifferentiatie). De klemtoon van ons toekomstige onderzoek over het fenomeen hibernatie zal dan ook liggen op de grondige typering van die slecht functionerende (slapende) cellen, met als doel kennis te verwerven over de factoren die het eventuele herstel van die cellen kunnen beïnvloeden. Het hibernerend myocard vormt een steeds belangrijker probleem in het geheel van hart- en vaatziekten. De huidige interventietechnieken laten weliswaar vaak een oorzakelijke

behandeling toe, maar het probleem van de nog steeds falende hartspier blijft bij een aanzienlijke groep van patiënten onopgelost.

Concluderend kan ik stellen dat hibernatie, hoewel oorspronkelijk een verstandige overlevingsreactie van de hartspier, zonder interventie onverbiddeijk tot een falende hartspier leidt. Om te voorkomen dat rusten (hiberner) overgaat in roesten, dient onze kennis van het onderliggende celbiologisch gebeuren aanzienlijk aangescherpt te worden. Daarom zijn wij ervan overtuigd dat ons vakgebied een fundamentele bijdrage kan leveren tot een betere definitie van het begrip hibernerend myocard en eventueel kan bijdragen tot de overgang van “ter plaatse rust” naar “voorwaarts, mars”.

Naast het feit dat mijn verhaal een pleidooi is voor hartchirurgie en andere invasieve ingrepen zoals dotteren en thrombolyse, hoop ik dat het u enigszins duidelijk is geworden dat het fenomeen hibernerend myocard ook een interessant werktein vormt voor de morfologisch geörienteerde celbioloog. Zijn bijdrage mag gezien worden als een belangrijke schakel in het inzicht in de onderliggende pathofysiologie, dat zo onontbeerlijk is voor de ontwikkeling van een zinvolle medicamenteuze therapie. Een klein voorbeeld ter illustratie: indien een hibernerend myocard inderdaad gepaard gaat met een substantiële depletie van het contractiele materiaal van de hartspiercel, dan zou een behandeling met hartspierondersteunende middelen van het type inotropica een slechte keuze zijn. Het werk van de morfoloog kan voorts bijdragen tot de verklaring waarom bij sommige patiënten het functieherstel na de chirurgische ingreep zo lang op zich laat wachten. Het is immers zeer goed denkbaar dat een structuur die zich soms na jarenlange ischemie zo drastisch gewijzigd heeft, niet in enkele dagen of weken kan normaliseren.

Ten slotte hoop ik dat de studenten van deze faculteit in het algemeen en de onderzoekers die geïnteresseerd zijn in de problematiek van hart- en vaatziekten in het bijzonder, uit deze globale benadering van het probleem hibernerend myocard — globaal, omdat ze gestructureerd is op basis van allianties tussen klinische, celbiologische en biochemische disciplines — enige inspiratie kunnen putten voor hun toekomstig onderzoek aan deze faculteit.

Dankwoord

Ik kom nu aan het laatste deel van mijn rede, dat tevens het meest aangename is — voor velen onder u omdat het bijna gedaan is, voor mij omdat ik nu eindelijk de kans krijg om enkele personen te bedanken.

Leden van het College van Bestuur en het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde van de Rijksuniversiteit Limburg, het is met groot genoegen dat ik u bedank voor de oprichting van de bijzondere leerstoel Cardiovasculaire Celbiologie aan de Faculteit der Geneeskunde en voor het in mij gestelde vertrouwen.

Leden van de Raad van Bestuur van Janssen Pharmaceutica en de Janssen Research Foundation, hier vertegenwoordigd door zijn oprichter Dr. Paul Janssen, zijn huidige President, Dr. Staf Van Reet, en leden van de beleidsraad, mijn oprechte dank gaat naar u voor uw welwillende steun bij het initiëren van deze leerstoel. Ik mag de hoop koesteren dat dit initiatief in de nabije toekomst voor alle betrokken partijen zijn vruchten zal afwerpen.

Mijn wetenschappelijke loopbaan is gekenmerkt door een reeks gelukkige toevalligheden die hoofdzakelijk te maken hebben met personen die me op het goede spoor hebben gezet of gehouden. Het begon met Jean Hugon, mijn eerste leermeester met wie ik elektronenmicroscopie en cytochemie bedreven heb. Die vakgebieden waren destijds hun kinderschoenen nog niet ontgroeid — er viel dus nog echt pionierswerk te verrichten. Na zes jaar samenwerking aan de universiteit van Sherbrooke, toevallig een universiteit die hetzelfde onderwijssysteem huldigt als Maastricht, nam ik afscheid van hem. Ik had immers besloten om te gaan werken bij Dr. Paul Janssen, toevallig een studiegenoot medicijnen van hem. Dr. Hugon deed mij toen uitgeleide met de woorden: "Allez-y, et n'oubliez jamais qui t'a habillé."

Mon cher Maître, ik ben uw woorden niet vergeten en tot vandaag ben ik u als mijn wetenschappelijke "tailleur" dankbaar voor de kansen die u mij geboden hebt.

Ik kon toen nog niet vermoeden dat ik na mijn Sherbrooke-tijd bij een andere, ditmaal een grootmeester-"tailleur", zou terechtkomen.

Beste Dr. Paul, ik wil u vandaag oprecht danken, niet alleen voor de vele jaren van sublieme wetenschappelijke leiding, maar vooral voor het veelvuldige "hart onder de riem steken".

De interesse voor hart- en vaatzieken is mij bijgebracht door twee wetenschappers die beiden uit hetzelfde hout van "entrepreneurs" gesneden zijn. Het is daarom ook niet te verwonderen dat zij elk de leiding hebben van

een befaamd instituut voor hart- en vaatziekten.

Van Wolfgang Schaper heb ik naast de interesse ook het lef gekregen me bezig te houden met moeilijke problemen en daarover originele, soms gedurfde hypothesen los te laten.

Beste Wolfgang, uw ideeën en werkwijzen hebben mij steeds sterk gestimuleerd.

En dan kwam er Rob Reneman. Niemand die enigszins betrokken is bij deze leerstoel zal eraan twifelen dat hij aan de basis ligt van de gebeurtenis die vandaag hier plaatsvindt. De Beerse-Maastricht "connection", speciaal die tussen de afdelingen Life Sciences van Janssen en Fysiologie van Maastricht, is een brug die door Rob Reneman is geslagen en al 20 jaar door hem wordt versterkt.

Beste Rob, ik ben u bijzonder veel dank verschuldigd, niet alleen voor het initiëren van deze leerstoel en de vele wijze raadgevingen die ik van u mocht ontvangen in de twee voorbije decennia, maar ook voor de jarenlange echte vriendschap. Ik hoop dat het Centrum voor Cardiovasculaire Celbiologie tot één van uw succesvolle initiatieven voor deze universiteit mag uitgroeien.

Beste collega Frans, het moet u opgevallen zijn dat ik elke keer met plezier naar Maastricht kom. Dat dank ik vooral aan de gulle gastvrijheid en de vriendschap die ik van u en al uw medewerkers van de Vakgroep Moleculaire Celbiologie & Genetica mag ontvangen, waarvoor ik u zeer erkentelijk ben. Dat de samenwerking tussen uw groep en de Beerse-laboratoria zich niet alleen beweegt op het vakgebied hart- en vaatziekten maar evenzeer groei en differentiatie insluit, maakt de band tussen onze groepen alleen maar steviger. Ik hoop dat die alliantie nog vele jaren mag duren en vele vruchten mag afwerpen.

Beste collega's uit Beerse, eigenlijk had ik dit slotbetoog met jullie moeten beginnen, want jullie verdienen een bijzondere ereplaats in mijn dankwoord. Ik ben jullie zeer erkentelijk voor de vele jaren toegewijde samenwerking en hoop dat die in de toekomst met de hulp van de Maastricht-activiteiten nog verstevigd kan worden.

Een laatste woord richt tot *mijn familie en vrienden en speciaal tot Ann, Inge en David*, mijn trouwste supporters. Mijn dank voor jullie nimmer aflatende steun en zorg en vooral voor het vele geduld dat jullie dagelijks opbrengen om mij te blijven steunen en stimuleren.

Aan allen, nogmaals mijn oprechte dank voor uw aanwezigheid en uw belangstelling.

Literatuurlijst

Borisov AB.:

Myofibrillogenesis and reversible disassembly of myofibrils as adaptive reactions of cardiac muscle cells

Acta Physiol Scand 599, 71-80 (1991)

Flameng W *et al.*:

Multivariate analysis of angiographic, histologic, and electrocardiographic data in patients with coronary heart disease

Circulation 70, 7-17 (1984)

Heusch G.:

Hibernation, stunning, ischemic preconditioning - neue Paradigmata der koronaren Herzkrankheit?

Z Kardiol 81, 596-609 (1992)

Janssen PAJ.:

The prepared mind

Monografie (1983)

Rahimtoola SH.:

A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina

Circulation 72 (suppl. V), 123-135 (1985)

Rahimtoola SH.:

The hibernating myocardium

Am Heart J 117, 211-221 (1989)

Schelbert HR.:

Positron emission tomography for the assessment of myocardial viability. Circulation (suppl. I) 84, 1-122-131 (1991)

Tillisch J *et al.*:

Prediction of cardiac wall motion abnormalities predicted by using positron emission tomography

N Engl J Med 6, 884-888 (1986)

Vanoverschelde J-L *et al.*:

Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans

New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium

Circulation 87, 1513-1523 (1993)